

氏 名 勅 使 川 原 早 苗
授与した学位 博 士
専攻分野の名称 医 学
学位授与番号 博甲第 4611 号
学位授与の日付 平成24年9月27日
学位授与の要件 医歯学総合研究科病態制御科学専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Serum Vaspin Concentrations Are Closely Related to Insulin Resistance, and rs77060950 at *SERPINA12* Genetically Defines Distinct Group with Higher Serum Levels in Japanese Population
(バスピン血中濃度はインスリン抵抗性と相関があり、日本人にはrs77060950によって規定される血中濃度高値群が存在する)

論文審査委員 教授 西堀 正洋 教授 荻野 景規 准教授 草野 研吾

学位論文内容の要旨

Human Vaspin RIA測定系を確立し、日本人健診者(n=259)および2型糖尿病患者 (n=275) の血中濃度を測定し臨床データとの関連を検討した。さらにIllumina Genome Analyzerを用いてvaspin遺伝子のSNP (Single-Nucleotide Polymorphisms)を同定し、肥満者を含む様々なBMIを有する日本人 (n=1138)を用いて遺伝的解析を行った。その結果、日本人健診者、2型糖尿病患者のいずれもvaspin血中濃度は0.5-3 ng/mlであったが、約7%において、血中濃度が10 ng/ml以上の著しい高値を示した。血中濃度3 ng/ml以下で検討すると、健診者に比べ2型糖尿病患者では有意に高値であった (0.99 ± 0.04 ng/ml vs. 0.86 ± 0.02 ng/ml; $p < 0.005$)。2型糖尿病患者においてvaspin血中濃度はBMI、皮下脂肪面積、HOMA-IR、高感度CRP、leptinと相関を認めた。また、日本人においてvaspin高値に関連するSNPであるrs77060950を同定し、CC (0.6 ± 0.4 ng/ml), CA (18.4 ± 9.6 ng/ml), AA (30.5 ± 5.1 ng/ml)とvaspin血中濃度を規定していることが判明した。従って、Vaspinは2型糖尿病患者において肥満度、インスリン抵抗性、慢性炎症と関連しており、日本人において10 ng/ml以上のvaspin血中濃度を規定するのはrs77060950であることが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

肥満2型糖尿病モデルラットの脂肪組織において高発現する遺伝子として同定されたVisceral adipose tissue-derived serine proteinase inhibitor (Vaspin) は、そのmRNA発現が肥満とインスリン抵抗性の程度と相関することが報告されている。本研究では、Radio immuno assayによるVaspinの血中濃度測定法が確立された。この測定法を用いて日本人健診者および2型糖尿病患者の血中濃度を測定し、臨床データとの関連が検討された。また、血中Vaspin高値を示す集団について、遺伝子解析による検討が実施された。その結果、Vaspinは2型糖尿病において肥満度、インスリン抵抗性、慢性炎症と相関しており、これら代謝異常に対する代償因子と推定された。日本人健診者、2型糖尿病患者のいずれも血中Vaspin濃度は、0.5-3.0 ng/mlであったが、約7%の割合で10 ng/ml以上の高い血中Vaspin濃度を示すことが明らかにされた。高濃度の集団について遺伝子解析が行なわれ、日本人で血中濃度を既定するSNPとしてrs77060950が同定された。これらの知見はいずれも新規の知見である。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。